



11202  
51  
25

# Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Dirección General de Enseñanza en Salud S.S.A.  
Curso Universitario de Especialidad en.  
**ANESTESIOLOGÍA**  
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.  
Servicio de Anestesia

## TESIS DE POSTGRADO

**Fentanil, Alfentanil Asociados con Midazolam para Anestesia Intravenosa en Cirugía de Corta Duración.**

REALIZADA POR:

**DR. AGUSTIN RENDON MEJIA**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**Especialista en Anestesiología**

Asesores de Tesis:

Dr. Eugenio Luis A. Gutiérrez Mejía  
Dr. Aurelio Ramón Rodríguez Hernández  
Dr. Daniel Rivas Salvador

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1993



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

UNAM



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAG.
ABSTRACT - - - - -	A
RESUMEN - - - - -	B
INTRODUCCION - - - - -	1
ANTECEDENTES - - - - -	2
HIPOTESIS - - - - -	7
JUSTIFICACION - - - - -	8
OBJETIVOS - - - - -	9
MATERIAL Y METODO - - - - -	10
RESULTADOS - - - - -	12
GRAFICAS - - - - -	-
DISCUSION - - - - -	13
CONCLUSIONES - - - - -	14
REFERENCIAS - - - - -	15

## A B S T R A C T

We compared 2 anesthetic technics midazolam-fentanil and midazolam - alfentanil in 30 female patients that scored ASA I and who had undergone a uterine instrumental legrade; with an incomplete abotion diagnosis.

Heart rate cardiac frequency, breathe frequency and blood presure.

Also Aldrete classification and time of anaesthetic recovery.

Patients were medicate before going to surgery room with atropine 10mcg- for weight kilogram.

After that it was adminioteral fentanil 3-4 mcg/kg. or alfentanil 15-20 - mcg kg.

Anesthesia was induced with midazolam 200 mcg kg.

Haemodynamic changes were minimun in both groups any significance.

Apnea in both groups had no statistic significance.

The average time of the procedure in the group of fentanil was 7.8 min. - and in the other group of alfentanil was 6.4 min.

Recovery was faster in the group of alfentanil  $P < 0.05$ . Both technics - are useful for ambulatory surgery.

Key words;

Fentanil, Alfentanil, uterine instrumental legrade, recovery.

## RESUMEN

Se compararon 2 técnicas anestésicas, midazolam - fentanil y midazolam - alfentanil en 30 pacientes del sexo femenino calificadas con A.S.A. 1 a quienes se realizó legrado uterino instrumental con diagnóstico de aborto incompleto.

Se monitorizó la tensión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, durante todo el procedimiento así como Aldrete y recuperación inmediata.

Las pacientes se premedicaron en quirófano con atropina a 10 mcg kg i.v. Posteriormente se administró fentanil de 3 - 4 mcg kg, o bien alfentanil de 15-20 mcg kg.

Se indujeron con midazolam a 200mcg kg.

Los cambios hemodinámicos fueron mínimos en ambos grupos pero sin diferencia estadística entre los 2.

La apnea que presentaron las pacientes no fue significativa estadísticamente.

La duración promedio del procedimiento en el grupo 1 fué 7.8 minutos y en el grupo 11 fué de 6.4 minutos.

La recuperación fué más rápida con alfentanil ( $p < .05$ ).

## I N T R O D U C C I O N

La primera cirugía ambulatoria se realizó en 1919 por el doctor Ralph Waters ( 10 ). Es probable que entre el 20 y el 40% de todas las intervenciones quirúrgicas puedan realizarse en forma ambulatoria sien do el legrado uterino instrumental el procedimiento ginecológi co realizado con mayor frecuencia. ( 9 )

El legrado uterino instrumental habitualmente es de corta duración, por lo que la anestesia debe tener un inicio de acción rápido, proporcionar anestesia y analgesia adecuados y un período de recuperación breve y sin efectos secundarios. ( 14 )

Por los motivos anteriores, la técnica anestésica endovenosa consiste en la asociación de un inductor de corta duración con un narcótico que es una de las mejores técnicas en este tipo de procedimientos.

Debiendo proporcionar estabilidad cardiovascular y analgesia residual (6,13,14), aunado a que llena los requisitos previamente mencionados.

El Fentanil es el morfínico más utilizado en estos procedimientos (2, 6,8) sin embargo, la introducción al mercado de un nuevo narcótico co mo lo es el Alfentanil que tiene un inicio de acción más rápido, una potencia del 25% menor que el Fentanil y una duración menor que éste en un 33% ( 9,11,13,14 ). Por lo que se utiliza para producir analgesia adecuada en procedimientos de corta y media duración con recupera ción rápida.

El presente estudio valora 2 técnicas anestésicas para legrado uterino instrumental, la primera con la utilización de Fentanil, narcótico clásico, la segunda utilizando Alfentanil, narcótico inovador con las características ya mencionadas.

## A N T E C E D E N T E S

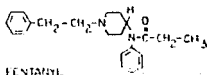
La introducción de nuevos fármacos en la práctica médica y quirúrgica ha avanzado. La búsqueda de nuevas alternativas en el campo de los anés-tésicos endovenosos ha continuado hasta nuestros días.

### FENTANIL

Aunque el opio es bien conocido por sus propiedades narcóticas y psico-miméticas, desde por lo menos el siglo III A.C., no fué sino hasta 1803 cuando la morfina fué aislada entre más de 20 alcaloides del opio. (2) Hoy en día la búsqueda de opiáceos similares a la morfina se ha concen-trado primeramente en aislar la actividad analgésica de las propiedades no deseadas.

El avance en la comprensión de los mecanismos de los opiáceos dió lugar en los años 70' al desarrollo de analgésicos más potentes y con dura - ción de acción más corta, con disminución considerable en el potencial de efectos colaterales. ( 15 )

El fentanil es el analgésico del grupo químico del 4-acil-anilino-pipe-ridinas, que se caracteriza entre los analgésicos hoy en día por su po-tencia ( 100 veces mayor que la morfina ) ( 16 ). Su rápida acción ya - que administrándose intravenosamente se obtiene una acción analgésica - prácticamente inmediata a los 2-3 minutos. Y por su corta duración que es de aproximadamente de 30 minutos. ( 16 )



El Fentanil está unido a las proteínas plasmáticas alrededor del 80% y menos del 10% está no ionizado a PH fisiológico. Sin embargo la penetración del Fentanil en el sistema nervioso central es mayor que la de la morfina debido a su pronunciada liposolubilidad. Esta característica es la razón más importante del rápido inicio y de la corta duración de este fármaco.

El aclaramiento del Fentanil depende sobre todo del metabolismo hepático, a pesar de que en otras zonas también se metabolizan.

Menos del 10% del Fentanil se excreta en forma inalterada por la orina.

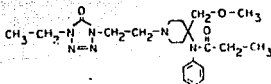
El flujo sanguíneo hepático, la perfusión periférica y la recaptación del Fentanil son factores importantes que limitan la velocidad de la biotransformación. La lenta recaptación de los depósitos del tejido adiposo determina que la vida media de eliminación sea de dos horas y media a tres horas y media.

El metabolismo del Fentanil es complejo pero ninguno de los metabolitos tiene acción opiácea significativa. ( 16 )



#### ALFENTANIL

Es un derivado sintético del Fentanil, el Alfentanil es el monoclorhidrato del N-(1-(2-(4- etil -4,5 dihidro-5-oxo-h-tetrazol-1-il)etil)-4 metoximetil)-4-piperidinil) -n-fenilpropanamida, el cual fué sintetizado por primera vez en 1976.



ALFENTANIL

La potencia analgésica y el comienzo del efecto del Alfentanil en sujetos humanos sometidos a varios procedimientos quirúrgicos dependen del tipo y de la duración de la cirugía. El Alfentanil tiene aproximadamente de una cuarta a una décima parte de la potencia del Fentanil sobre una base de peso y tiene aproximadamente un tercio de la duración del Fentanil.

El tiempo para el comienzo de acción del Alfentanil es más corto que el de cualquier otro opiáceo ( 3 ). Como todos los narcóticos, la velocidad del comienzo de acción depende principalmente de factores tales como: la dosis, la velocidad de administración y la premedicación. El Alfentanil tiene propiedades físico-químicas, que son particularmente importantes en la caracterización de su farmacocinética y farmacodinamia en los humanos.

Igual que otros derivados del Fentanil, el Alfentanil es una amina terciaria, con una constante de ionización del 6.5, aproximadamente 90% del Alfentanil permanece no ionizado por el PH fisiológico, lo cual es 4-10 veces mayor que la fracción no ionizada de otros opiáceos.

El Alfentanil es metabolizado casi totalmente por el hígado, en un gran número de metabolitos inactivos, con menos del 1% de eliminación en la orina en forma de fármaco intacto.

El Alfentanil es un narcótico sintético útil ya que debido a sus características farmacocinéticas únicas puede tener muchas aplicaciones como analgésico en procedimientos quirúrgicos. Algunos puntos positivos importantes son rápido comienzo de acción, lo cual permite un ajuste más preciso del efecto del fármaco a la estimulación quirúrgica, sus efectos moderados sobre la estabilidad hemodinámica y su rápida eliminación que generalmente permiten una buena recuperación. (3,16)

En la búsqueda de drogas más seguras y adecuadas para su uso en la medicación preanestésica e inducción, se han ensayado diversos tipos de fármacos, uno de los grupos con mayor éxito para este fin, es el de las benzodiazepinas.

Se encuentra bien documentado y cubre los propósitos primarios de la medicación preanestésica e inducción, ansiolisis, relajación, amnesia y estabilidad cardiovascular, pero al mismo tiempo produce algunos efectos colaterales en nuestros pacientes, uno de los problemas que se presentan con su uso es la prolongada sedación, la cual puede durar hasta 6 horas cuando el paciente es sometido a intervenciones quirúrgicas de corta duración.

El midazolam tiene una vida media biológica más corta cuando se le compara con otras benzodiazepinas, además es soluble en agua lo que facilita y hace relativamente indolora su aplicación. ( 1,2 )

El midazolam es una nueva benzodiazepina similar al diazepam, pero con algunas ventajas, como tener pocos efectos colaterales, inicio de acción rápida, permite la colaboración del paciente, tiene una vida media de 2 horas y tiende a eliminarse 10 veces más rápido que el diazepam. ( 7 ) Considerando las necesidades del paciente sometido a estrés, las características del midazolam lo hace una droga capaz de proteger al paciente contra la respuesta al estrés . ( 7 )

## H I P O T E S I S

El fentanil, y el alfentanil usados aisladamente son eficaces y útiles para abolir el dolor en procedimientos quirúrgicos.

Entonces el fentanil, y el alfentanil asociados cada uno por su parte con midazolam sinergizarán los efectos analgésicos e hipnóticos.

## JUSTIFICACION

En la actualidad existe una mayor tendencia a utilizar la anestesia endovenosa para las diferentes técnicas quirúrgicas.

Esto se debe básicamente a los peligros potenciales de la contaminación en el quirófano representado principalmente por los efectos nocivos de los anestésicos inhalatorios sobre el organismo humano.

Y por lo tanto al contar con nuevos fármacos seguros para nuestros pacientes en anestesia de corta duración, la recuperación postanestésica será más rápida y con menos tiempo de estancia intrahospitalaria.

**OBJETIVOS :**

- 1.- Conocer la efectividad de la analgesia, velocidad de recuperación del estado de conciencia posterior a la administración de Fentanil más midazolam y Alfentanil más midazolam.
- 2.- Valorar los efectos colaterales como: depresión respiratoria, vómito, náusea, prurito, sedación excesiva, euforia o llanto.

## MATERIAL Y METODO.

Se estudiaron 30 pacientes del Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud, del sexo femenino con edad comprendida entre los 20 y 40 años de edad con diagnóstico de aborto incompleto del primer trimestre clasificadas según la Asociación Americana de Anestesiología ( A.S.A.I-II)

ASA I.- Sujeto normal, o con un proceso localizado sin afección sistémica.

ASA II.-Paciente con enfermedad sistémica leve.

ASA III.- Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.

ASA IV.- Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, con ame-

naza permanente para su vida.

ASA V.- Paciente moribundo cuya expectativa de vida no excede de 24 horas con ó sin cirugía. ( 1 )

Las pacientes se dividieron en 2 grupos al azar de 15 cada uno, el grupo I se manejó con Fentanil y midazolam, y el grupo II con Alfentanil y midazolam.

Con un peso promedio para el grupo I de  $60.27 \pm 7.30$  Kgs. y para el grupo II  $58.57 \pm 6.20$  Kgs..

A todas las pacientes se les informó del procedimiento y se les solicitó firmar su aprobación.

Ambos grupos se premedicaron en la Sala Tocoquirúrgica con atropina a 10 mcg por kilo de peso.

A los 5 minutos de la premedicación se administró al grupo I Fentanil de 3 a 4 mcg. Kg. y en el grupo II Alfentanil a una dosis de 15 a 20 mcg/Kg. 4 minutos más tarde se administró el midazolam en ambos grupos a razón de 200 mcg/Kg.

Durante todo el período transoperatorio se llevó a cabo la monitorización continua de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial.

Al término del acto quirúrgico se valoró el estado hemodinámico y de conciencia con la calificación de Aldrete. (1)

**Valoración de la recuperación anestésica; Aldrete**

Actividad Muscular; Movimientos voluntarios (4 extremidades)	2
Movimientos voluntarios (2 extremidades)	1
Completamente inmóvil	0
Respiración; Respiraciones amplias y capaz de toser	2
Respiraciones limitadas tos débil	1
Apnea	0
Circulación; Tensión arterial 20% cifras control	2
Tensión arterial 20-50% de cifras control	1
Tensión arterial 50% de cifras control	0
Edo. de Conciencia' Completamente despierto	2
Responde al ser llamado	1
No responde	0
Coloración; Mucosas sonrosadas	2
Pálida	1
Cianótica	0

También se valoraron los efectos colaterales, náusea, vómito, prurito - sedación excesiva, depresión respiratoria, euforia o llanto.

Se valoró el tiempo transcurrido desde la inducción (administración del midazolam) hasta la apertura de ojos, orientación e incorporación sin ayuda.



## RESULTADOS

En el grupo I el 96.6% fueron pacientes ASA I, y sólo el 3.4% correspondieron a ASA II.

Y en el grupo II el 97% fueron pacientes ASA I. y el 3% fueron ASA II.

(Gráfica 1)

Se premedicaron las pacientes y después de la inducción los resultados de los parámetros monitorizados fueron los siguientes:

La apnea sólo la presentaron 6.45% de las pacientes del grupo I y corresponde al 43%.

Y en el grupo II presentaron apnea 5,52 pacientes y corresponde al 36.8%.

(Gráfica 2)

En la gráfica 3 se muestran los resultados obtenidos con respecto a la presión arterial promedio no habiendo significancia estadística entre el grupo I y el grupo II, sin embargo, dentro del grupo I hubo diferencia significativa estadística de la basal con respecto a la inducción con una  $p < .001$ ; al igual que en el grupo II.

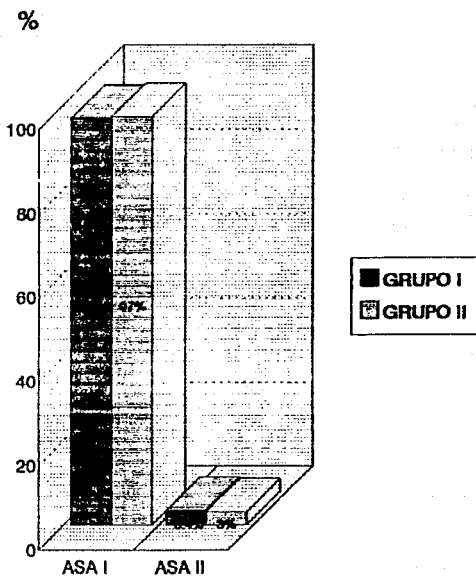
Con respecto a la frecuencia cardiaca entre el grupo I y el grupo II hubo relevancia estadística dentro del grupo I de la frecuencia cardiaca basal con respecto a la inducción, al transanestésico y al final del procedimiento con una  $p < .001$  para cada una de ellas. (Gráfica 4)

Otros parámetros valorados fueron el tiempo de apertura de ojos, orientación e incorporación sin ayuda, los resultados no muestran significancia estadística según se observa en la gráfica 5.

En ninguna paciente se presentó náusea, vómito, reacciones alérgicas - euforia o llanto.

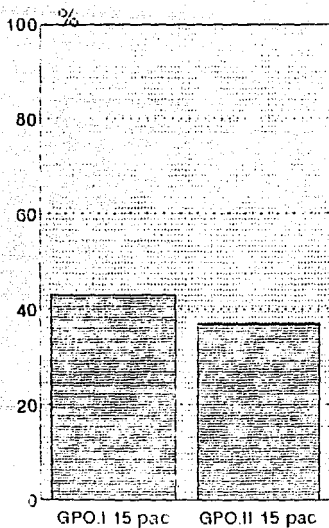
# RESULTADOS DE LA VALORACION DE ASA

## GRUPO I Y GRUPO II



GRAFICA 1

DURACION PROMEDIO RANGO  
 GPO I 1-3min 1.5min 43%=6.45 pac



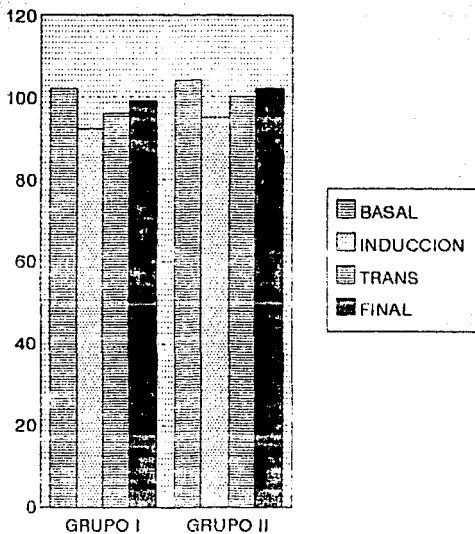
APNEA

GPO II 1-4min 1.7min 36.3%=5.52 pac

# PRESION ARTERIAL PROMEDIO

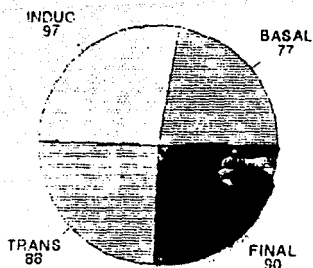
mm Hg

---

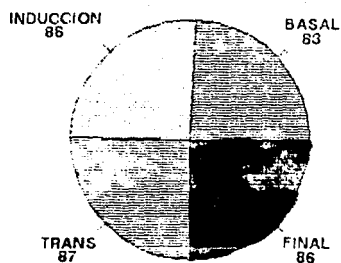


# FRECUENCIA CARDIACA LATIDOS POR MINUTO

---



GRUPO I

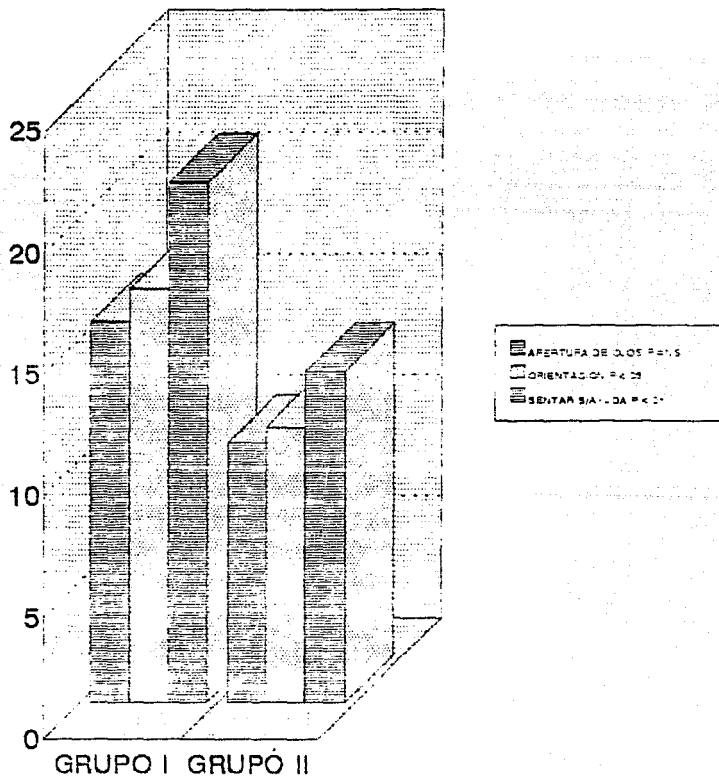


GRUPO II

# TIEMPO DE RECUPERACION

## COMPARACION DE GRUPOS

MINUTOS



## D I S C U S I O N

Debido al incremento de la cirugía ambulatoria se han buscado técnicas anestésicas que beneficien al paciente, ya que en la actualidad existe una mayor tendencia a utilizar la anestesia endovenosa para las diferentes técnicas quirúrgicas.

Reduciéndose así la posibilidad de contaminación en el quirófano representado principalmente por los efectos nocivos de los anestésicos inhalatorios.

Por otro lado permite al paciente una integración más rápida a su ámbito social, trayendo el beneficio institucional de una mayor disponibilidad de camas.

Todo en base en una anestesia de calidad, con una rápida recuperación y con los menores efectos colaterales.

Así mismo la utilización de nuevos analgésicos en el campo de la anestesiología brindan la oportunidad al anesthesiólogo de contar con medicamentos más eficaces y más seguros en el manejo anestésico-quirúrgico. No existe una técnica anestésica ideal para la paciente a quien se le haga legrado uterino instrumental, ya que cada una tiene sus indicaciones y riesgos propios, pero el método empleado debe ser lo menos invasivo posible, ofrecer poco riesgo y una buena estabilidad hemodinámica.

## C O N C L U S I O N E S

Después de analizar los resultados obtenidos con las técnicas anestésicas ya mencionadas podemos decir que ambas cubrieron las características requeridas para este tipo de procedimientos; la estabilidad hemodinámica que brindaron fué similar, sin embargo nosotros observamos un aumento en la presión arterial promedio y en la frecuencia cardiaca en ambos grupos.

La falta de diferencia hemodinámica de los 2 grupos nos refleja la equipotencia de los fármacos comparados.

En la bibliografía se ha mencionado que el Alfentanil produce depresión respiratoria más precóz que con el Fentanil, pero de menor duración.(8) Nosotros no encontramos la diferencia significativa entre ésta pero podemos comentar que en los pacientes en los cuales se presentó, la recuperación fué más rápida.

Se ha reportado que una de las características del Alfentanil es su rápida eliminación ( 5,9,13 ), por lo que los tiempos para la recuperación del estado de alerta son muy cortos, este estudio nos permitió confirmarlo.

Tanto la orientación como la incorporación sin ayuda tuvo significancia estadística en el grupo del Alfentanil.

En resumen podemos concluir que las 2 técnicas anestésicas fueron igualmente adecuadas para el procedimiento sin datos relevantes hemodinámicos de una para la otra.

Con las 2 técnicas se obtienen mínimos efectos colaterales, pero el estado de alerta se obtiene más rápidamente con el Alfentanil. Dato importante para ser tomado en cuenta en todo procedimiento ambulatorio.



#### REFERENCIAS

- 1.- J.A. Aldrete.- Anestesiología Teórica Práctica.- Tomo 1 pp.340 -341 - Tomo 11 pp.1203 - 1218. Ed. Salvat, 1991.
- 2.- H. Errck, I.A. Gelb A. W.- Effects of Fentanil, Sufentanil and Alfentanil on Brain refractor pressure. Anesth-Analg. 1991 Jun 74 (1)pp.53-63.
- 3.- Ghassem Larijani, Michel E. Goldeberg.-Clorhidrato de Alfentanil un-Nuevo Analgésico Narcótico de Corta Duración para procedimientos Quirúrgicos.Clinical Pharmacy.- Vol. 6 Abril 1987 pp. 275 - 282.
- 4.-Gilman A. G. Goodman L. S. Gilman A.- Bases Farmacológicas para la - Terapéutica.Opioides Analgésicos y Antagonistas. Ed. Interamericana 10a - edición pp 495-534, 1988.
- 5.- Hill H. Saeger, L. Donalson.- State Infusions of Opioids in Human Volunteers. PAIN 1990, oct (1) 43; pp.57 - 67.
- 6.- Hill H. Chapman C.- State Infusions of Opioids in Human.-Concentration-effect relationships and therapeutic margins. PAIN 1990 Oct;43(1) pp.69-79
- 7.- Holmes C.- Midazolam, Fentanil en Anestesia Intravenosa Total,Técnica Para Procedimientos Cortos. Anaesth # 37 vol.5 Jun 1982 pp.761-768.
- 8.- Kay B. Veenkataraman P.- Recovery after Fentanil and Alfentanil in - Anaesthesia for surgery. Br. J. Anaesth 1983 vol. 5 pp 169-171.
- 9.-Kay B.- Propofol and Alfentanil Infusion; Anaesthesia 41 1983 pp589-595
- 10.-Malins A. Do they do as they Instructed; A review of out patient - Anaesthesia 1978 vol. 33 pp. 832.
- 11.-Moss E.Hindamarch.- Comparision of Recovery after or Fentanil,Anaesthesia for Minor Surgery. Br. J. Anaesth 1987 vol.59 pp.970-977.

- 12.- J.G. Reves, Robert Fragen.- Midazolam Farmacología y Usos. Anesthesiology 62; vol.5 pp. 310-324 1985.
- 13.- Shafer S. Vervel J.- Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Rational Opioid Selection. Anesthesiology 1991; Jun 74(1) pp. 53-63.
- 14.- Sinclair, M. and Cooper.- Alfentanil and Recovery Anaesthesia. Anaesthesia 1983; feb. 14 (4) pp. 435.
- 15.- Williams Wilkins.- Receptores Opiáceos Endógenos, Narcóticos y Analgésicos en Anestesiología. Br. J. Anaesth 1990 vol. 64 pp.48-52.
- 16.- M. Woods.- Drugs and Anesthesia; 2a Edición.- Opiodes, Agonistas y Antagonistas. Baltimore, Maryland U.S.A. 1990 pp. 129- 179.